



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2014

---

## **CME. Medikamenten-induzierte akute interstitielle Nephritis**

Cippà, Pietro E ; Fehr, Thomas ; Gaspert, Ariana ; Georgi, Anna

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001733>

Other titles: CME. Drug-induced acute interstitial nephritis

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-99985>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Cippà, Pietro E; Fehr, Thomas; Gaspert, Ariana; Georgi, Anna (2014). CME. Medikamenten-induzierte akute interstitielle Nephritis. *Praxis*, 103(15):865-872.

DOI: <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001733>

# Medikamenten-induzierte akute interstitielle Nephritis

Pietro E Cippà<sup>1</sup>, Thomas Fehr<sup>4</sup>, Ariana Gaspert<sup>2</sup>, Anna Georgi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Nephrologie, Universitätsspital Zürich

<sup>2</sup> Institut für Klinische Pathologie, Universitätsspital Zürich

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich

<sup>4</sup> Departement Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur

Kontakt:

Dr. med. Anna Georgi

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin

Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100

8091 Zürich

Email: [annakatharina.georgi@usz.ch](mailto:annakatharina.georgi@usz.ch)

Abkürzungen:

AIN: akute interstitielle Nephritis

NSAR: nicht-steroidale Anti-Rheumatika

AKI: acute kidney injury

TEN: toxisch epidermale Nekrolyse

## Ursachen und Pathophysiologie

Die akute interstitielle Nephritis (AIN) ist eine wichtige Differentialdiagnose bei Patienten mit einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion (acute kidney injury – AKI). Obwohl die Liste der möglichen Auslöser einer AIN sehr lang und vielfältig ist (Tabelle 1), handelt es sich in den meisten Fällen um eine immunologische/allergische Reaktion nach Medikamenten-Exposition. Die häufigsten Auslöser sind Antibiotika (etwa 70% der Fälle), insbesondere  $\beta$ -Laktame, Rifampicin, Sulfonamide und Fluorochinolone. Weniger häufig wird eine AIN nach Exposition gegenüber NSAR und Protonenpumpen-Hemmer beobachtet. Histologisch präsentiert sich eine AIN mit einer interstitiellen Entzündung, Tubulitis und Ödem (Figur 1). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der AIN sind nicht bekannt. Aufgrund eines *molecular mimicry* Phänomens oder durch die direkte Bindung des Medikamenten als Hapten an tubuläre Strukturen wird das Nierengewebe immunogen, dies meist im Rahmen einer T-Zell-vermittelten Immunreaktion vom Typ IV. Die immunologische Antwort ist spezifisch für eine bestimmte Substanz (idiosynkratisch) oder Medikamentenklasse und nicht Dosis-abhängig. Eine AIN entwickelt sich 7-10 Tage nach der ersten Exposition gegenüber einem bestimmten Medikament, die Reaktion kann aber schneller und heftiger nach einer Re-Exposition verlaufen<sup>1,2</sup>.

Tabelle 1: Häufigste Ursachen einer akuten interstitiellen Nephritis

### **Medikamenten-induziert**

Antibiotika ( $\beta$ -Laktame, Sulfonamide, Fluorochinolone, Erythromycin, Rifampicin, Ethambutol)

Virostatika (Acyclovir, Abacavir, Atazanavir, Indinavir)

NSAR und COX-2 Hemmer

Diuretika (selten Thiazide, Schleifendiuretika)

Antiepileptika (Phenytoin, Valproat, Carbamazepin)

Protonenpumpen-Hemmer,  $H_2$  Rezeptor-Blocker

Captopril

Mesalazine

Allopurinol

5-Aminosalizylate

Ciclosporin

### **Infektionen**

Bakterien (Streptococcus, Staphylococcus, Legionella, Salmonella, Brucella)

Viren (CMV, EBV, BKV, HIV, Hantavirus)

### **Autoimmun**

Sjögren Syndrom, SLE, IgG4-assoziierte Erkrankungen, Tubulointerstitielle Nephritis mit Uveitis (TINU-Syndrom)

### **Andere**

Cast-Nephropathie („Myelom-Niere“), akute Phosphat-Nephropathie

## Klinik

Eine AIN präsentiert sich meistens mit einer akuten oder subakuten Niereninsuffizienz. Bei multimorbiden Patienten unter komplexer medikamentöser Therapie ist die Liste der Differentialdiagnosen im Fall einer Verschlechterung der Nierenfunktion während einer Hospitalisation häufig lang, und alternative häufigere Ursachen müssen zuerst ausgeschlossen werden. Eine AIN soll bei gleichzeitigem Auftreten von systemischen Zeichen einer allergischen Reaktion vermutet werden, oder nachdem andere Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden. Besonders suggestiv für eine AIN sind generalisierte Arthralgien, Myalgien, Fieber und ein Exanthem (unterschiedliche Formen und Ausdehnung sind möglich). Flankenschmerzen oder eine palpable Masse als Zeichen der geschwollenen Niere sind selten vorhanden. Diese „klassischen“ Begleitsymptome sind allerdings weder sensitiv noch spezifisch für eine AIN.

## Diagnose und Differentialdiagnose

### Diagnose

Die Diagnose kann relativ einfach aus dem klinischen Kontext gestellt werden, wenn ein akutes Nierenversagen und Zeichen einer systemischen allergischen Reaktion nach Gabe eines verdächtigen Medikaments auftreten. Häufig ist die klinische Manifestation aber nicht typisch, und eine Diagnose kann erst durch eine Nierenbiopsie definitiv gestellt werden. Die histologische Diagnose ist der Goldstandard: eine AIN ist durch eine tubulo-interstitielle Entzündung mit Ödem, Infiltration von Lymphozyten, Histozyten, Plasmazellen, in unterschiedlichem Ausmass eosinophilen Granulozyten und meist nur wenigen neutrophilen Granulozyten gekennzeichnet. Eine ausgedehnte Infiltration von Eosinophilen ist typisch, aber nicht diagnostisch für eine Medikamenten-induzierte AIN. In der akuten Phase zeigt sich typischerweise ein interstitielles Ödem, im Verlauf kann eine AIN in eine chronische interstitielle Nephritis mit Fibrose und Tubulusatrophie übergehen. In der Nierenbiopsie werden gelegentlich nicht-nekrotisierende, epitheloidzellige oder epitheloid-riesenzellige Granulome beobachtet (Fig. 1). Eine granulomatöse AIN ist meistens Medikamenten-induziert, andere granulomatöse Erkrankungen (Sarkoidose, Granulomatose mit Polyangiitis) müssen aber differentialdiagnostisch berücksichtigt werden.

### Anamnese und körperliche Untersuchung

Eine AIN soll bei jedem Patienten mit unklarer progredienter Niereninsuffizienz nach Exposition gegenüber einem Medikament vermutet werden. Die Krankheit kann klinisch sehr unterschiedlich verlaufen, und die Beschwerden sind häufig unspezifisch. Obwohl die typischen Symptome einer Medikamenten-induzierten AIN (Fieber, Schüttelfrost, Arthralgien, Myalgien, Flankenschmerzen – Tabelle 2) häufig nicht vorhanden sind, können diese klassischen klinischen Zeichen in der Evaluation eines Patienten mit akuter Niereninsuffizienz wegweisend sein. In der klinischen Untersuchung soll man gezielt nach einem Exanthem, einer generalisierten Lymphadenopathie und nach Flankenschmerzen suchen.

### Labor

Die progrediente Zunahme der Nierenretentionsparameter etwa 7-10 Tage nach Exposition gegenüber einem neuen Medikament ist häufig die erste Manifestation einer AIN. Eine Eosinophilie ist ein typisches Merkmal der AIN und bei  $\beta$ -Laktam-induzierter AIN in 80% der Fälle vorhanden. Die Sensitivität der Eosinophilie beträgt aber nur etwa 30% bei nicht  $\beta$ -Laktam-induzierten Reaktionen. Die Ausprägung der Eosinophilie korreliert nicht mit dem Schweregrad der AIN, und normale Eosinophile schliessen eine AIN nicht aus. Im Urin zeigt sich typischerweise eine tubuläre Proteinurie ( $<1.5$  g/24h), eine Mikrohämaturie und eine Leukozyturie. Auch diese Befunde sind nicht 100% sensitiv: eine AIN sollte nicht aufgrund einer fehlenden Pyurie ausgeschlossen werden. Die Eosinophilurie (die gezielt mit einer Hansel- oder Wright-Färbung gesucht werden soll) wird häufig als typisches Merkmal einer AIN erwähnt; mehrere Studien konnten aber beweisen, dass auch dieser Befund weder spezifisch noch sensitiv für eine AIN ist<sup>3,4</sup>. Der Nachweis von Leukozyten-Zylindern bei einem Patienten ohne Pyelonephritis ist sehr suggestiv für eine AIN. In seltenen Fällen präsentiert sich eine AIN mit Zeichen einer Tubulopathie ohne Einschränkung der Nierenfunktion. Am häufigsten handelt es sich um eine hyperkaliämische, hyperchlorämische metabolische Azidose (Typ IV).

### Weitere Diagnostik

Sonographisch kann teilweise eine Vergrößerung der Nieren und eine inhomogene, verdichtete Parenchymstruktur dargestellt werden. Eine <sup>67</sup>Gallium Szintigraphie kann theoretisch eingesetzt werden, insbesondere um eine akute Tubulusnekrose von einer AIN zu unterscheiden, wird aber praktisch nie durchgeführt. Die Nierenbiopsie ist der Goldstandard für eine definitive Diagnosestellung (s.oben) und sollte bei allen unklaren Fällen rasch angestrebt werden.

### Differentialdiagnose

Eine AIN präsentiert sich meistens als akute oder subakute Niereninsuffizienz. Alle prä-, intra- und postrenalen Faktoren, die eine Verschlechterung der Nierenfunktion erklären können, müssen in den differentialdiagnostischen Überlegungen berücksichtigt werden. Die häufigsten medikamentösen und nicht-medikamentösen Ursachen einer AIN sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 2: Akute interstitielle Nephritis, klassische Symptome und Befunde

#### **Klinik**

Asymptomatisch

Unspezifische Allgemeinsymptome (Fieber, Malaise)

Exanthem (morbilliform, makulopapulär, Erythrodermie, toxische epidermale Necrolyse)

Generalisierte Arthralgien und Myalgien

Lymphadenopathie

Flankenschmerzen

#### **Blut**

Verschlechterung der Nierenfunktion

Verschiedene Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts

Eosinophilie

Erhöhte IgE

Transaminasen-Erhöhung

#### **Urin**

Erythrozyten, Leukozyten, Tubuluszellen

Zylinder (Leukozyten-, Epithel-, granulierte Zylinder)

Eosinophilurie (Hansel oder Wright Färbung)

#### **Sonographie**

Vergrößerte Nieren, inhomogene Parenchymstruktur

## Therapie und Prognose

### Therapie

Die wichtigste therapeutische Massnahme bei Verdacht auf Medikamenten-induzierte AIN ist das rechtzeitige Absetzen der auslösenden Substanz. Die Identifikation des verantwortlichen Medikaments kann insbesondere bei hospitalisierten Patienten mit Exposition gegenüber multiplen Substanzen sehr schwierig sein. Es lohnt sich, die zeitliche Abfolge der Exposition in Zusammenhang mit der Entwicklung der AIN genau zu berücksichtigen. Zusätzlich können gewisse Unterschiede in der klinischen und laborchemischen Manifestation einer AIN durch verschiedene Medikamenten-Klassen hilfreich sein<sup>1</sup>. Alle potentiellen Auslöser einer AIN müssen abgesetzt, oder bei vitaler Indikation mit einem Medikament aus einer anderen Klasse ersetzt werden.

Aufgrund der pathophysiologischen Mechanismen wäre eine immunsuppressive Therapie zur Behandlung einer AIN vermutlich sinnvoll; die Indikation dafür wird aber kontrovers diskutiert. Es wurden bis jetzt keine prospektiven, interventionellen Studien darüber publiziert. Die Resultate von retrospektiven Studien über die Wirkung von Steroide bei AIN sind inkonsistent und zum Teil widersprüchlich. Ein Therapieversuch mit Steroiden oder mit Mykophenolat ist bei Patienten mit einer persistierenden Niereninsuffizienz nach Absetzen des auslösenden Medikaments oder bei schwerer Niereninsuffizienz empfohlen (s. Tabelle 3). Um die Wirksamkeit der Therapie zu optimieren, soll die Therapie frühzeitig eingeleitet werden<sup>1,5,6</sup>.

Tabelle 3: Vorgehen bei Verdacht auf Medikamenten-induzierte AIN

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li><b>1) AIN frühzeitig als mögliche Ursache eines akuten Nierenversagens berücksichtigen</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Medikamenten-Exposition</li><li>- Klinische Zeichen einer systemischen allergischen Reaktion</li><li>- Urin-Analyse</li></ul></li><li><b>2) Mögliche Auslöser einer Medikamenten-induzierten AIN unmittelbar absetzen</b></li><li><b>3) Bei persistierender Niereninsuffizienz (5-7 Tage) → Nierenbiopsie</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Bei schweren Formen / Dialysepflichtigkeit auch früher</li></ul></li><li><b>4) Therapieversuch mit Steroiden</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Nur bei minimaler interstitieller Fibrose</li><li>- Frühzeitiger Beginn</li><li>- Therapiedauer bei gutem Ansprechen: 4-6 Wochen, dann ausschleichen</li><li>- Bei schlechtem Ansprechen soll die Therapie früher abgesetzt werden</li><li>- Kontraindikation für Steroide → ev. Mykophenolat</li></ul></li></ol> |
|--|

### Krankheitsverlauf und Prognose

Wenn die verantwortliche Substanz frühzeitig abgesetzt wird, ist die Prognose einer Medikamenten-induzierten AIN allgemein gut. Das Erholungspotential der Nieren ist insbesondere von der vorbestehenden Nierenfunktion und vom Vorhandensein weiterer schädigender Faktoren (z.B. Kontrastmittel, Ischämie) abhängig. Ungünstige prognostische Faktoren sind Alter, Persistenz des Nierenversagens >3 Wochen und histologisch erfasste interstitielle Fibrose. Die Ausprägung der interstitiellen Entzündung und der Nachweis

von Granulomen haben keinen entscheidenden Einfluss auf die Prognose. Insgesamt resultiert eine Medikamenten-induzierte AIN bei etwa einem Drittel der Patienten in einer langfristigen relevanten Einschränkung der Nierenfunktion<sup>7</sup>. Eine Re-Exposition gegenüber dem auslösenden Medikament soll vermieden werden. Immunologische Tests zur Identifikation der verantwortlichen Substanz (Nachweis von Antikörper und Lymphozyten-Stimulation) haben aufgrund der tiefer Sensitivität und Spezifität eine begrenzte diagnostische Relevanz.



## Fallbericht

Fall

Kommentar

### Anamnese

Eine 44-jährige sonst gesunde Patientin wurde von einem peripheren Spital aufgrund einer präpontinen subarachoidalen Blutung auf die neurochirurgische Klinik verlegt. Bei beginnendem Hydrozephalus wurde eine Ventrikeldrainage eingelegt, die Sonde musste aber wenige Tage später bei Verdacht auf einem Liquorinfekt wieder entfernt werden. Eine empirische antibiotische Therapie mit Vancomycin und Ceftazidim (Fortam®) wurde eingeleitet. Etwa 10 Tage später entwickelte die Patientin auf der Intensivstation ein akutes Nierenversagen.	Die Differentialdiagnose bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion in dieser Situation ist relativ lang. Eine AIN muss insbesondere nach Gabe von Antibiotika frühzeitig als mögliche Ursache berücksichtigt werden.
Die Patientin hatte Fieber und entwickelte ein generalisiertes makulopapulöses Exanthem.	Zeichen einer systemischen allergischen Reaktion sind typisch bei AIN, kommen aber nicht immer vor.
Die antibiotische Therapie wurde auf Ciprofloxacin und Metronidazol umgestellt.	Bei Verdacht auf AIN müssen potentielle Auslöser so früh wie möglich abgesetzt oder ersetzt werden.
Trotz sistieren sämtlicher nephrotoxischer Medikamente persistierte die schwere Niereninsuffizienz. Unter abnehmender Diurese kam es zu einer progredienten Hypervolämie und einer therapierefrakären Hypertonie.	Bei persistierender unklarer Niereninsuffizienz empfiehlt sich eine Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung.

### Befunde

Status: T 38.7°C und generalisiertes makulopapulöses Exanthem.	Zeichen einer systemischen allergischen Reaktion → an eine AIN denken!
Labor: Kreatinin-Anstieg von 50 µmol/l auf 407 µmol/l innerhalb von 15 Tagen. Weiterer Anstieg des CRP bei normalen Leukozyten. Eosinophilie (1.6 G/l), Anämie (74 g/l), Thrombozytopenie (98 G/l).	Eine Eosinophilie ist nicht spezifisch und nicht sensitiv für eine Medikamenten-induzierte AIN, aber in diesem Zusammenhang sehr suggestiv.
Urin: Proteinurie 900 mg/24h (50% Albumin). Leukozyturie (5-10/HPF), Erythrozyturie (20-30/HPF), Zylinder positiv. Urinkult negativ.	Eine Proteinurie in nicht-nephrotischem Bereich und eine Leukozyturie mit einem negativen Urinkult sind mit einer AIN vereinbar.
Sonographie: normale Darstellung der Nieren (Interpoldistanz rechts 11.5 cm, links 12.0 cm). Keine Dilatation der Harnwege.	Die Sonographie ist sehr hilfreich um eine postrenale Ursache auszuschliessen, ist aber nicht diagnostisch für eine AIN.
Nierenbiopsie: tubulo-interstitielle Nephritis mit multiplen epitheloid-riesenzelligen Granulomen ohne Nekrosen. Ödem, keine Tubulusatrophie oder	Eine Diagnosesicherung mittels Nierenbiopsie ist bei persistierender Niereninsuffizienz und vor der Einleitung einer Steroid-Therapie empfohlen.

interstitielle Fibrose.	In diesem Fall war der Auslöser der AIN am ehesten Ceftazidim.
-------------------------	--

#### Therapie

Die Patientin wurde initial mit Prednison 1 mg/kg Körpergewicht behandelt. Die Steroide wurden über 5 Monate langsam ausgeschlichen.	Bei gutem Ansprechen müssen hoch-dosierte Steroide im Verlauf langsam ausgeschlichen werden.
Die Nierenfunktion erholte sich vollständig innerhalb von wenigen Wochen.	Bei jungen Patienten ohne relevante Fibrose in der Biopsie ist die Prognose bei AIN meistens gut.

**Legende Figur 1**

Akute interstitielle Nephritis mit diffusen Infiltraten von Lymphozyten und Histozyten sowie multiplen epitheloid-riesenzelligen Granulomen ohne Nekrose (>< Granulome; HE-Färbung, Originalvergrößerung x45). Inset: Lympho-histiozytäre interstitielle Infiltrate, Tubulitis und nicht-nekrotisierende Granulome (Periodic acid-Schiff Reaktion, Originalvergrößerung x80).

## CME-Fragen

### Frage 1

Welche der folgenden Befunde sind spezifisch für eine Medikamenten-induzierte akute interstitielle Nephritis?

- a) Exanthem und Fieber
- b) Eosinophilie im peripheren Blut
- c) Eosinophilurie
- d) Bilaterale Vergrößerung der Nieren
- e) Keine

Richtig ist die Antwort e).

Ad a und b) Systemische Zeichen einer allergischen Reaktion wie ein Exanthem oder eine Eosinophilie bei einem Patienten mit akuter Verschlechterung der Nierenfunktion müssen an eine AIN denken lassen. Diese Symptome sind aber nicht dafür spezifisch.

Ad c) Die Eosinophilurie wurde als typisches Merkmal einer AIN beschrieben. Mehrere Studien konnten aber beweisen, dass dieser Befund weder sensitiv noch spezifisch für eine AIN ist.

Ad d) Eine diskrete bilaterale Vergrößerung der Nieren kann bei AIN vorkommen. Es handelt sich aber nicht um ein typisches Zeichen der AIN.

### Frage 2

Welche Information ist besonders hilfreich zur korrekten Behandlung einer AIN?

- a) Medikamentenanamnese
- b) Fraktionelle Exkretion von Natrium
- c) Sonographie
- d) MRI
- e) Urinmenge

Richtig ist die Antwort a).

Bei Verdacht auf AIN muss eine pharmakologische Ursache immer vermutet werden. Eine detaillierte Medikamentenanamnese ist entscheidend, um die auslösende Substanz rechtzeitig abzusetzen.

Ad b, c und e) Diurese, fraktionellen Exkretion von Natrium und sonographischer Befund müssen in der Beurteilung eines Patienten mit akuter Verschlechterung der Nierenfunktion berücksichtigt werden. Zur korrekten Behandlung einer AIN sind diese Faktoren aber weniger wichtig.

Ad d) Radiologische Untersuchungen sind nicht besonders hilfreich zur Diagnostik und Therapie der AIN.

### Frage 3

In welcher Situation ist eine Nierenbiopsie bei Verdacht auf einer AIN indiziert?

- a) Nie
- b) Bei jungen Patienten
- c) Bei persistierender Niereninsuffizienz nach Absetzen der möglichen auslösenden Medikamenten
- d) Vor Einleitung der Therapie mit Steroiden

- e) Immer

Richtig sind die Antworten c und d.

Bei Verdacht auf AIN ist eine Sicherung der Diagnose mittels Nierenbiopsie bei persistierender Niereninsuffizienz und vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie empfohlen. Das Alter des Patienten ist nicht entscheidend.

#### Frage 4

Welche Faktoren sind für die Prognose nach AIN relevant?

- a) Histologischer Nachweis von Granulomen
- b) Alter
- c) Nachweis von eosinophilen Granulozyten im Urin
- d) Fieber
- e) Schweregrad der interstitiellen Fibrose (Biopsie)

Richtig sind die Antworten b und e.

Ad a) Die Ausprägung der interstitiellen Entzündung und der Nachweis von Granulomen haben keinen entscheidenden Einfluss auf die Prognose bei AIN.

Ad c und d) Eosinophilurie und Fieber haben keine prognostische Relevanz bei AIN.

#### Frage 5

Welche Massnahmen sind bei Verdacht auf medikamenten-induzierte AIN indiziert?

- a) Schnellstmögliche Verabreichung von Steroiden
- b) Potentiell auslösende Medikamente absetzen oder ersetzen
- c) Einlage eines Dialyse-Katheters
- d) Andere mögliche Ursachen der Niereninsuffizienz ausschliessen
- e) Trinkmenge erhöhen

Richtig sind die Antworten b und d.

Ad a) Der erste Schritt bei Verdacht auf medikamenten-induzierte AIN ist das Absetzen des möglichen Auslösers. Erst bei persistierender Niereninsuffizienz oder bei histologischer Diagnosesicherung sollen Steroide eingesetzt werden. In diesem Fall muss die Therapie rechtzeitig eingeleitet werden.

Ad c) Die Prognose der AIN ist meistens gut. Die Einlage eines Dialyse-Katheters ist bei Verdacht auf einer AIN nicht indiziert.

Ad e) Die Erhöhung der Trinkmenge ist nicht immer sinnvoll bei Patienten mit Verdacht auf AIN.

## Bibliographie

1. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:461-70.
2. Floege Jr, Johnson RJ, Feehally J. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010.
3. Ruffing KA, Hoppes P, Blend D, Cugino A, Jarjoura D, Whittier FC. Eosinophils in urine revisited. *Clinical nephrology* 1994;41:163-6.
4. Fletcher A. Eosinophiluria and acute interstitial nephritis. *N Engl J Med* 2008;358:1760-1.
5. Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, Rainford DJ, Christie JL. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *The Quarterly journal of medicine* 1983;52:194-211.
6. Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney international* 2008;73:940-6.
7. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004;19:8-11.